



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 47/38, C07D 501/24</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/34832</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月15日(15.07.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00020</p> <p>(22) 国際出願日 1999年1月7日(07.01.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/1920 1998年1月7日(07.01.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA LTD.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小野寺政博(ONODERA, Masahiro)(JP/JP) 助川政道(SUKEGAWA, Masamichi)(JP/JP) 安井 潔(YASUI, Kiyoshi)(JP/JP) 渡辺辰男(WATANABE, Tatsuo)(JP/JP) 佐藤豊美(SATO, Toyomi)(JP/JP) 村井 安(MURAI, Yasushi)(JP/JP) 飯沼勝春(IINUMA, Katsuharu)(JP/JP) 〒250-0852 神奈川県小田原市栢山788番地 明治製菓株式会社 薬品技術研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 八木田茂, 外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105-0003 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: CRYSTALLOGRAPHICALLY STABLE AMORPHOUS CEPHALOSPORIN COMPOSITIONS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 結晶学的に安定な非晶質セファロスポリンの組成物とその製造方法</p> <div data-bbox="347 1241 1234 1770"> <p>The graph plots X-ray diffraction intensity in counts per second (cps) on the y-axis (0 to 100) against the diffraction angle 2θ in degrees on the x-axis (0 to 30.000). The curve shows a broad, low-intensity hump centered at approximately 18 degrees, characteristic of an amorphous material. The baseline intensity is around 10-15 cps.</p> <p>a ... X-RAY DIFFRACTION INTENSITY (cps) b 回折角度 2θ (度)</p> <p>b ... DIFFRACTION ANGLE 2θ (degree)</p> </div> <p>(57) Abstract Yellow and powdery compositions consisting of particles composed of a homogeneous mixture of amorphous cefditoren pivoxil with a water-soluble polymer additive and being orally administrable. These compositions can be obtained by dissolving crystalline cefditoren pivoxil and the water-soluble polymer additive in an aqueous solution of an acid, neutralizing, coprecipitating, and then drying the thus obtained precipitate followed by the recovery of the above-mentioned product in the form of particles.</p>		

非晶質のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成された各粒子から専らなる経口投与可能な黄色粉末状組成物の製造方法である。本組成物は結晶質のセフジトレンピボキシルと水溶性高分子を酸の水溶液に溶解後、中和処理を行って共沈殿させ、得られた沈殿を乾燥処理して前記の粒子状の生成物を採取することにより得ることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

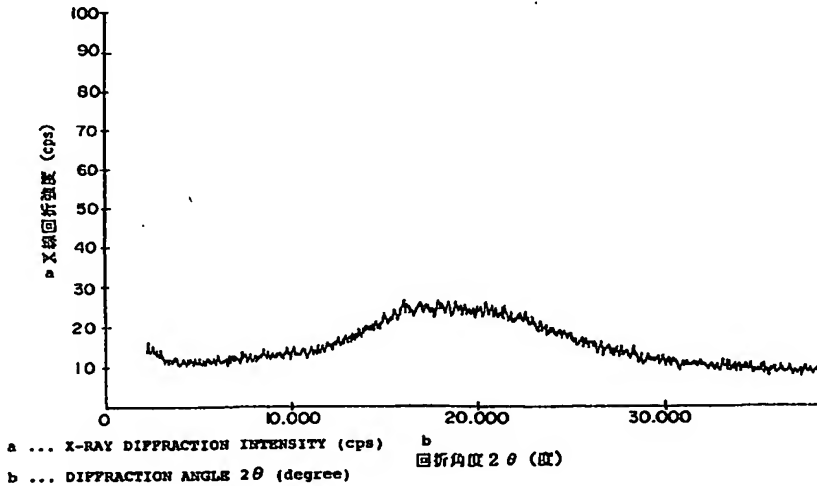
AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	セウジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GW	ギニア・ビサウ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TR	トルコ
CC	ココス	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	IN	インド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CN	中国	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェコ	KR	韓国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ			PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 47/38, C07D 501/24	A1	(11) 国際公開番号 WO99/34832 (43) 国際公開日 1999年7月15日(15.07.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00020 (22) 国際出願日 1999年1月7日(07.01.99) (30) 優先権データ 特願平10/1920 1998年1月7日(07.01.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA LTD.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 小野寺政博(ONODERA, Masahiro)(JP/JP) 助川政道(SUKEGAWA, Masamichi)(JP/JP) 安井 潔(YASUI, Kiyoshi)(JP/JP) 渡辺辰男(WATANABE, Tatsuo)(JP/JP) 佐藤豊美(SATO, Toyomi)(JP/JP) 村井 安(MURAI, Yasushi)(JP/JP) 飯沼勝春(IINUMA, Katsuharu)(JP/JP) 〒250-0852 神奈川県小田原市栢山788番地 明治製菓株式会社 薬品技術研究所内 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 八木田茂, 外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105-0003 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: CRYSTALLOGRAPHICALLY STABLE AMORPHOUS CEPHALOSPORIN COMPOSITIONS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54) 発明の名称 結晶学的に安定な非晶質セファロスポリンの組成物とその製造方法  <p>a ... X-RAY DIFFRACTION INTENSITY (cps) b 回折角度 2θ (度) b ... DIFFRACTION ANGLE 2θ (degree)</p> (57) Abstract Yellow and powdery compositions consisting of particles composed of a homogeneous mixture of amorphous cefditoren pivoxil with a water-soluble polymer additive and being orally administrable. These compositions can be obtained by dissolving the amorphous cefditoren pivoxil and the water-soluble polymer in an aqueous solution of an acid, neutralizing, coprecipitating, and then drying the thus obtained precipitate followed by the recovery of the product.		

(57)要約

非晶質のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成された各粒子から専らなる経口投与可能な黄色粉末状組成物の製造方法である。

本組成物は結晶質のセフジトレンピボキシルと水溶性高分子を酸の水溶液に溶解後、中和処理を行って共沈澱させ、得られた沈澱を乾燥処理して前記の粒子状の生成物を採取することにより得ることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

明 細 書

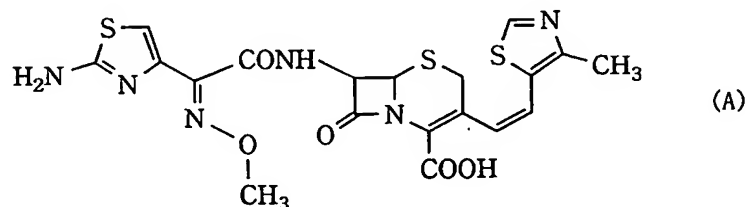
結晶学的に安定な非晶質セファロsporinの組成物とその製造方法

技術分野

- 5 本発明は、結晶学的に安定な非晶質セファロsporinを含む粒子の多数から専らなる経口投与可能な粉末状組成物に関する。更に詳しくは、本発明は、7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル、すなわちセフジトレンピボキシル(一般名)
- 10 の非晶質で水溶性の物質と水溶性の高分子添加剤、例えば水溶性化セルロース誘導体との均質な混合物から各々構成されて均一な粒子組織をもつ粒子(particles)からなる新規な経口投与可能な粉末状組成物に関する。また、
- 15 本発明は前記の新規な経口投与可能な粉末状組成物の製造方法に関する。

背景技術

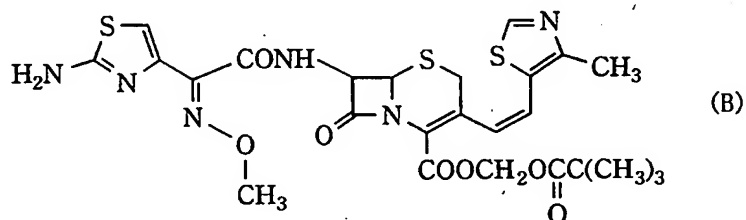
- 一般名「セフジトレン(Cefditoren)」で知られるセフェム化合物は、次式(A)
- 20



で表される化合物であり、この化合物は当初は 7-〔2-メトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド〕-3-〔2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル〕-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体、シス異性体)と命名された(特公平 3-64503 号明細書、米国特許第 4,839,350 号および欧州特許第 0175610 号明細書参照)。

セフジトレンのピバロイルオキシメチルエステルは、一般名「セフジトレンピボキシル」として知られるプロドラッグであり、次式(B)

10



15 で表される化合物である。セフジトレンピボキシルは、「(-)-(6R, 7R)-7-〔(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド〕-3-〔(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル〕-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ〔4.2.0〕オクト-2-エン-2-カルボン酸
20 2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル」の化合物名でも知られ、そして文献「メルクインデックス」12 版、317 頁には融点 127~129℃の淡黄色粉状物質であると記載される。化合物セフジトレンピボキシルの別の化合物名は、7-〔(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イ

ル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メ
チルチアゾール-5-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カル
ボン酸ピパロイルオキシメチルエステルである。

セフジトレンピボキシルは、経口投与されると、消化
5 管により良く吸収できて消化管内ではセフジトレンに加
水分解される。セフジトレンは、毒性が低く、かつ極めて
広範囲な抗菌スペクトラムを有する抗生物質として、
グラム陽性菌あるいはグラム陰性菌によって引き起こさ
れる疾病の治療並びに予防に極めて優れていることが知
10 られている。セフジトレンピボキシルは、経口投与され
るプロドラッグとして治療に広く利用されている。

本発明者らは、セフジトレンピボキシルの高純度品を
得る目的で研究を行い、その結果として、非晶質セフジ
トレンピボキシルから、或る特別な方法により融点 206
15 ~215.7℃(分解を伴う)をもつセフジトレンピボキシル
の斜方晶形(orthorhombic)物質(純度 97~98%)を得るこ
とに成功した(PCT 出願 PCT/JP97/03340 号の国際公開公
報 W098/12200 号、1998 年 3 月 26 日発行、参照)。この
セフジトレンピボキシルの斜方晶形の結晶質物質は高純
20 度であり、熱安定性が高く、また高い湿度の条件で保存
しても十分に安定である利点を有するが、他方、水に対
する溶解度が悪いので、それ自体では、経口投与に用い
るのには余り適当でない欠点を示した。

発明の開示

一般的に、水に難溶性の医薬化合物の場合は、水に対するその溶解度または溶解速度が生体内での該化合物の吸収に大きく影響することが広く知られている。そのため、水難溶性の医薬化合物の水への溶解性を改善する方法が多く報告されており、その水難溶性の医薬化合物を非晶質の形の物質に変えて該化合物の水への溶解性を向上させる方法もその一つである。概して、非晶質物質は、対応する結晶質物質よりも水への溶解性が大きいことが知られている。それ故、セフジトレンピボキシルの水に難溶性である斜方晶形物質を、水溶解性の高い非晶質物質に転換すると、治療上の有効性を十分に発揮できるセフジトレンピボキシルの水溶性の高純度品を収得できることが期待できる。

本発明者らは、結晶質セフジトレンピボキシルを水溶解度の高い非晶質物質に転換する課題を解決するために鋭意研究を重ねた。その結果、結晶質のセフジトレンピボキシルを、水溶性の高分子添加剤例えば水溶性化セルロース誘導体および酸を溶解含有する酸性の水溶液に溶解し、セフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加剤および酸を溶解、含有する酸性の水溶液を作り、この酸性水溶液に無機塩基の水溶液を徐々に加えて中性 pH または実質的に中性の pH 値まで中和し、この中和操作中に該水溶液からセフジトレンピボキシルと水溶性高分子添加剤とを同時に共沈殿させ、このように析出された沈殿

を水溶性高分子添加剤の水溶液で洗い、洗れた沈殿を乾燥し、乾燥された粒子状生成物を採取することから成る方法によって、水に対して高い溶解性をもち且つ高い熱安定性をもつ非晶質のセフジトレンピボキシル物質と、
5 水溶性高分子添加剤との均質な混合物から各々構成されて均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる経口投与できる黄色粉末状組成物を製造できることを知見した。この知見に基づいて、本発明が完成された。

すなわち、第 1 の本発明においては、7- [(Z)-2-(2-
10 アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド] -3- [(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル] -3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル
エステル、すなわちセフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質(i)と、ヒドロキシプロ
15 ピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
ロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、メ
チルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースの製
薬学的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金
属塩から選ばれるセルロースの製薬学的に許容される水
20 溶性化誘導体、あるいはプルラン、カラギーナン、ポリ
ビニルピロリドンまたはポリプロピレングリコールのアル
ギン酸エステルである水溶性高分子添加剤(ii)との均
質な混合物から各々構成された固体粒子より専らなる黄
色粉末状組成物であって、しかも前記の固体粒子内に含

有された水溶性高分子添加剤(ii)は、該粒子中にセフジ
トレンピボキシル物質の重量に基づいて 0.5%~5%の
割合で存在し、さらに該粒子は 120℃またはそれ以上の
温度で熔融するが、一つの明確な融点を示すことがなく、
5 また該粒子中に含有されるセフジトレンピボキシル非晶
質物質(i)は、粉末X線回折分析図に回折角のピークを
示さず、しかもその赤外部吸収スペクトル(KBr錠法で
測定)において、セフジトレンピボキシルの斜方晶形
(orthorhombic)の物質の赤外部吸収スペクトルの
10 1750cm^{-1} の波長でのシャープな吸収ピークに比べて実質
的にブロードな吸収ピークを 1750cm^{-1} の波長において
示す非晶質セフジトレンピボキシルであり、さらに該粒
子中に含有されるセフジトレンピボキシル非晶質物質
(i)は、塩酸含有の酸性の水(pH1.2)に 37℃で少くとも
15 4mg/ml の溶解度で溶解でき、さらに 40℃で4ヶ月にわ
たり密閉容器内で乾燥条件下で保存した場合に結晶化を
起さない結晶学的安定性を有するものであることを特徴
とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレ
ンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との均質混合物
20 から各々構成された粒子から専らなる経口投与可能な黄
色粉末状組成物が提供される。

第1の本発明による粉末状組成物の好ましい一例は、
セフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水
溶性の物質と、セフジトレンピボキシルの重量に基づい

て 1%～3%の範囲の割合で混合された水溶性高分子添加剤としてのヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースまたはポリビニルピロリドンとの均質な混合物から各々構成された粒子より専らなる組成物である。

なお、第1の本発明による粉末状組成物に含まれているセフジトレンピボキシル非晶質物質と水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成された各粒子について、それら粒子の表面の組織(texture)を 400 倍の偏光顕微鏡下でまたは電子顕微鏡下で観察すると、一つの均一な組織を有すると認められセフジトレンピボキシルまたは高分子添加剤の独立した粒(grains)の存在を各々粒子の表面に見出すことができなかった。

第1の本発明による粉末状組成物において、セフジトレンピボキシル非晶質物質に混合されるべき水溶性高分子添加剤である水溶性化セルロース誘導体、プルラン、カラギーナン、ポリビニルピロリドンまたはポリプロピレングリコールのアルギン酸エステルは、医薬の製剤で配合される結合剤または懸濁剤として通常使用される品質のものでよい。第1の本発明の組成物で用いられる水溶性高分子添加剤の特に好ましいものは、水溶性化セルロース誘導体である。水溶性化セルロース誘導体としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(略号 HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(略号

HPMCP)、ヒドロキシプロピルセルロース(略号 HPC)、メ
チルセルロース(略号 MC)、カルボキシメチルセルロース・
カルシウム塩またはカルボキシメチルセルロース・
ナトリウム塩が用いられる。特に好ましくは、ヒドロキ
5 シプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピ
ルセルロース(HPC)またはメチルセルロース(MC)が用い
られる。

第 1 の本発明の粉末状組成物に含まれている固体粒子
を構成するセフジトレンピボキシル非晶質物質と水溶性
10 高分子添加剤との均質な混合物においては、この水溶性
高分子添加剤の配合量は、セフジトレンピボキシルの重
量に対して 0.5%~5%の範囲であり、好ましくは 1%
~3%の範囲であることができる。

さらに、第 1 の本発明による組成物に含まれている固
15 体粒子を融点測定装置に入れて、それら固体粒子の融点
の測定を試みた。それら粒子は 120~150℃で分解を伴
って熔融するが、一つの明確な融点を示さないことが認
められた。

また、第 1 の本発明の組成物に含まれている固体粒子
20 を、粉末 X 線回折装置(理学電気(株):ガイガーフレ
ックス 2027)に入れて粉末 X 線回折の測定を行った。
得られた粉末 X 線回折の回折図のパターンを解析した結
果、回折角のピークを認めず、該粒子中に存在するセフ
ジトレンピボキシルが非晶体であることが証明された。

第1の本発明による組成物に含れまっている固体粒子を臭化カリウムと混ぜ、その混合物を固縮してペレット化し、ペレットを赤外部に吸収スペクトル測定装置に入れて赤外部吸収スペクトルを測定した。得られたスペクトル図において、該粉末に含有されたセフジトレンピボキシル物質の赤外部吸収スペクトルは 1750cm^{-1} の波長で一つの吸収ピークを示したが、この吸収ピークは、セフジトレンピボキシルの斜方晶形物質の赤外部吸収スペクトルの 1750cm^{-1} の波長でのシャープな吸収ピークに比べて実質的にブロード(broad)であると認められた。

また、第1の本発明による組成物に含まれている固体粒子を密閉された容器内で乾燥した空気雰囲気下に 40°C で4ヶ月保存した。このように保存された粒子を、前記の粉末X線回折装置に入れて、その粉末X線回折を測定した。得られた粉末X線回折分析の回折図のパターンを解析したが、回折角のピークが認められなかった。従って上記の保存された粒子に存在するセフジトレンピボキシルは、非晶体のままであることが認められ、そして結晶学的に安定であって長期間保存の後も非晶質の状態を維持できることが認められた。

本発明組成物において、固体粒子中でセフジトレンピボキシルと共に混在して共存する水溶性高分子添加剤は、セフジトレンピボキシル分子が結晶化する過程を妨害する機能を有すると本発明者らによって推定される。

なお、本発明組成物に含まれる固体粒子は $0.5\mu \sim 100\mu$ の範囲の平均粒径を有するものである。

第1の本発明による組成物に含まれている固体粒子を、後記の試験例に示すように溶解度測定の実験にかけた。

- 5 該粒子に含有されたセフジトレンピボキシル非晶質物質は、約 0.1 規定の塩酸を含む pH 1.2 の酸性の水(日本薬局方に示される人工胃液)に 37°C で少なくとも 4mg/ml の溶解度で溶解できることが認められた。

- さらに、本発明者らは、別途研究を進めた。その結果、
- 10 第1の本発明による粉末状組成物の粒子を製造するために、結晶質セフジトレンピボキシルを、水溶性高分子添加剤および酸を溶解、含有する酸性の水溶液に完全に溶解して、セフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加剤および酸を溶解、含有する酸性の水溶液を作り、この酸
- 15 性水溶液に無機塩基の水溶液を徐々に加えて中性 pH または実質的に中性の pH 値まで中和し、この中和操作中に該水溶液からセフジトレンピボキシルと水溶性高分子添加剤とを同時に共沈殿させ、このように析出された沈殿を水溶性高分子添加剤の水溶液で洗い、洗れた沈殿を
- 20 乾燥することから成る方法を行う場合において、セフジトレンピボキシルを溶解するのに用いられた水溶性高分子添加剤および酸の前記の酸性水溶液中に含まれた第1の水溶性高分子添加剤に代えて、これと異なる別種の第2の水溶性高分子添加剤を含有する第2の水溶性高分子

添加剤の水溶液を沈殿の洗い操作に用い、そしてこれによって、ここで用いた洗い用の水溶液中の第2の水溶性高分子添加剤の少くとも一部が洗い操作中に沈殿の粒子表面中に移行するようにさせることができることが見出された。そして、その洗い操作に用いた水溶液から移行された第2の水溶性高分子添加剤を沈殿粒子の表面中に含有する沈殿を、その洗い操作後に採取して乾燥する場合には、そのようにして得られた各々の固体粒子の表面層の下方に位置する粒子中央部または芯部は、セフジトレンピボキシル非晶質物質と第1の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成されるが、それら固体粒子の表面層は、セフジトレンピボキシル非晶質物質と第1の水溶性高分子添加剤と第2の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成されたものであることが見出された。

従って、第2の本発明においては、7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル、すなわちセフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質(i)と、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースの製薬学的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩

から選ばれるセルロースの製薬学的に許容される水溶性
化誘導体、あるいはプルラン、カラギーナン、ポリビニ
ルピロリドンまたはポリプロピレングリコールのアルギ
ン酸エステルである第1の水溶性高分子添加剤(ii)との
5 混合物から実質的に各々構成された粒子より専らなる黄
色粉末状組成物であって、しかも前記の粒子の表面層より
下方に位置する粒子中央部または芯部は、セフジトレ
ンピボキシル非晶質物質(i)と第1の水溶性高分子添加
剤(ii)との均質な混合物のみから構成されるが、前記の
10 粒子の表面層は、該表面層より下方に位置する粒子中央
部または芯部内に存在する第1の水溶性高分子添加剤
(ii)とは異なる別の第2の水溶性高分子添加剤(iii)と
して、追加的に配合されたヒドロキシプロピルメチルセル
ロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセル
15 ロースまたはポリビニルピロリドンと、セフジトレンピ
ボキシル非晶質物質(i)と、第1の水溶性高分子添加剤
(ii)との均質な混合物から構成されており、さらに前記
の粒子内に含有された第1の水溶性添加剤(ii)と第2の
水溶性高分子添加剤(iii)とは、該粒子中に含有された
20 セフジトレンピボキシル物質の重量に基づいて合計で
0.5%~5%の割合で存在し、さらに該粒子は120℃または
それ以上の温度で熔融するが、一つの明確な融点を示
すことがなく、また該粒子中に含有されるセフジトレン
ピボキシル非晶質物質(i)は、粉末X線回折分析図に回

折角のピークを示さず、しかもその赤外部吸収スペクトル(KBr錠法で測定)において、セフジトレンピボキシルの斜方晶形(orthorhombic)の物質の赤外部吸収スペクトルの 1750cm^{-1} の波長でのシャープな吸収ピークに比べて実質的にブロードな吸収ピークを 1750cm^{-1} の波長において示す非晶質セフジトレンピボキシルであり、さらに該粒子中に含有されるセフジトレンピボキシル非晶質物質(i)は、塩酸含有の酸性の水(pH1.2)に 37°C で少くとも 4mg/ml の溶解度で溶解でき、さらに 40°C で4ヶ月にわたり密閉容器内で乾燥条件下で保存した場合に結晶化を起さない結晶学的安定性を有するものであることを特徴とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との混合物から各々構成された粒子であって、均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる経口投与可能な黄色粉末状組成物が提供される。

第2の本発明による粉末状組成物の好ましい第1の例は、組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの均質な混合物から構成されるが、粒子の表面層はセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースと、ヒドロキシプロピルセルロースまたはメチルセルロースとの均質な混合物から構成されるものである組成物

である。

第2の本発明による粉末状組成物の好ましい第2の例は、組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質と
5 ヒドロキシプロピルメチルセルロースとの均質な混合物から構成されるが、該粒子の表面層はセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースと、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセル
10 物である。

第2の本発明による粉末状組成物の好ましい第3の例は、組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質と
メチルセルロースとの均質な混合物から構成されるが、
15 該粒子の表面層はセフジトレンピボキシル非晶質物質とメチルセルロースと、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースとの均質な混合物から構成されるものである組成物である。

第2の本発明による粉末状組成物の好ましい第4の例
20 は、組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とポリビニルピロリドンとの均質な混合物から構成されるが、該粒子の表面層はセフジトレンピボキシル非晶質物質とポリビニルピロリドンと、ヒドロキシプロピルメチ

ルセルローズまたはヒドロキシプロピルセルローズまたはメチルセルローズとの均質な混合物から構成されるものである組成物である。

第2の本発明による組成物に含まれる固体粒子は、第1の本発明による組成物に含まれている固体粒子と実質的に同じ物理的および物理化学的な諸性質を有する。

また、第2の本発明の組成物に含まれる固体粒子は、その表面の組織が偏光顕微鏡下または電子顕微鏡下で観察すると、一つの均一な粒子組織をもち、またセフジ
10 トレンピボキシルまたは水溶性高分子添加剤の独立した粒(grains)を粒子表面の組織内に実質的に含有しないと認められた。

第1の本発明による粉末状組成物も、第2の本発明による粉末状組成物も、経口投与することができ、またこれに更に賦形剤、例えばデンプン粉、タルク、および(または)結合剤、例えばゼラチン、またはヒドロキシプロピルセルローズならびに適当な添加物と混和し、さらに得られた混和物を圧縮成形することにより錠剤に成形できる。また、第1の本発明または第2の本発明による粉末
20 状組成物は、製薬学的に許容される粉末状担体、例えばデンプン粉、セルローズ粉末と混和することによって散剤として製剤することもできる。

第1の本発明による粉末状組成物を製造できる方法として、第3の本発明においては、ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース
フタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセ
ルロースおよびカルボキシメチルセルロースの製薬学
的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩
5 から選ばれる水溶性化セルロース誘導体、あるいはプル
ラン、カラギーナン、ポリビニルピロリドンまたはポリ
プロピレングリコールのアルギン酸エステルを、水溶性
高分子添加剤として 0.05%～1% (重量/重量、基準) の
濃度で溶解含有し且つ塩酸、リン酸、硫酸、酢酸、プロ
10 ピオン酸または酪酸を 0.1 規定～12 規定の濃度で含有
する酸性の水溶液中に、該酸性水溶液中に含有された前
記の水溶性高分子添加剤の全重量に基づいて 10 倍～130
倍の範囲の重量の 7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イ
ル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチ
15 ルチアゾール-5-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カルボ
ン酸ピバロイルオキシメチルエステル、すなわちセフジ
トレンピボキシルの斜方晶形物質を溶解してセフジトレ
ンピボキシル、水溶性高分子添加剤および酸を溶解、含
有する酸性水溶液を作り、このセフジトレンピボキシル
20 含有の酸性水溶液を、該酸性水溶液の温度を 10℃また
はそれ以下の温度に保持しながら、該酸性水溶液へ攪拌
下に単独にまたは組合せて水酸化ナトリウムまたはカリ
ウム、炭酸水素ナトリウムまたはカリウム、あるいは炭
酸ナトリウムまたはカリウムの水溶液、もしくは水酸化

アンモニウムの水溶液を徐々に添加することにより中和し、しかもこの際には中和された反応液が pH6.5～7.1 の pH 値を示すように前記の塩基性のナトリウムまたはカリウム化合物または水酸化アンモニウムの添加量を調節し、且つその中和反応中には前記のセフジトレンピボキシル含有の水溶液を 10℃またはそれ以下の温度で攪拌しつづけてセフジトレンピボキシルと水溶性高分子添加剤とを水溶液から同時に共沈殿させ、得られた中和反応混合物から、析出した沈殿を濾過または遠心分離により採取し、採取された沈殿を、前記の水溶性高分子添加剤と同じ種類の水溶性高分子添加剤を 0.5%～10% (重量/重量、基準) の濃度で含む該水溶性高分子添加剤の水溶液で洗い、しかもこの洗い操作中には、ここで用いた水溶性高分子添加剤水溶液から水溶性高分子添加剤の少くとも一部が沈殿粒子の表面中に移行するようにさせ、次いで洗われた沈殿を乾燥して、セフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、該セフジトレンピボキシル物質の重量に基づいて 0.5%～5% の割合での前記の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から各々構成された粒子より専らなる黄色粉末状組成物を取得する工程より成ることを特徴とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との均質混合物から各々構成されて且つ均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる黄色粉末状

上記の水溶性高分子添加剤と酸とを含む酸性の水溶液にセフジトレンピボキシル結晶質物質を溶解する工程は、10℃以下の温度で行われるのが好ましく、セフジトレンピボキシル結晶質物質の溶解は10～60分間をかけて行われるのが好ましい。これによって、セフジトレンピボキシルを水溶性高分子添加剤と酸の水溶液中に完全に溶解させることが必要である。

Printed from Mimosa

であるのがよい。一つの無機塩基の水溶液と別の無機塩基の水溶液を組合せて使用できる。無機塩基の水溶液の添加は、0℃～10℃の温度に中和反応混合物を保ちながら徐々に行うのがよく、滴下により添加を行うのが好ましい。中和反応にかける時間は、5分～24時間、好ましくは5分～10時間であるのがよい。中和反応に際して、中和完了後の反応混合物が pH6.5～7.0 の pH 値を示すように無機塩基の添加量を制御するのが好ましい。中和反応の進行につれて、セフジトレンピボキシルと水溶性高分子添加剤は、水溶液から同時に共沈殿して、固体沈殿を析出する。この沈殿はセフジトレンピボキシルと水溶性高分子添加剤との混合物からなる。

中和反応の終了後に、得られた中和反応混合物から沈殿を採取するが、沈殿の採取は濾過、例えば減圧下の濾過、あるいは遠心分離により常法で行うことができる。

次に、採取された沈殿を、沈殿中に共沈されて含有される水溶性高分子添加剤と同じ種類の水溶性高分子添加剤を 0.5%～10% (重量%) の濃度で含有する水溶液で 10℃またはそれ以下の温度で洗う工程を行う。この洗い操作によって、沈殿に付着した塩類が除去されるが、この洗い操作中には、洗い操作に用いた水溶性高分子添加剤水溶液から水溶性高分子添加剤の少くとも一部が沈殿粒子の表面中に移行する。仮りに、沈殿の洗いに単純な水を用いた場合には、沈殿から、その中に含有された水

溶性高分子添加剤の一部が洗い出される。そのように水で洗われた沈殿を乾燥して得られた粉末の粒子は、適当な割合より低い量で水溶性高分子添加剤を含む望ましくない生成物となり、この生成物はセフジトレンピボキシル成分が結晶化をおこす傾向を示す点で不都合である。

上記のように洗い処理を受けた沈殿は、次に常法で乾燥される。この乾燥工程は 30℃またはそれ以下の温度で減圧下に行われるのが好ましい。このように乾燥された最終生成物として、セフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、セフジトレンピボキシル物質の重量について 0.5%～5% (重量%) の割合の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から各々構成された粒子より専らなる粉末状組成物が収得できる。

第3の本発明による方法は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれた水溶性高分子添加剤を 0.05%～1% (重量/重量、基準) の濃度で溶解含有し且つ塩酸またはリン酸を 0.5N～2.0N の濃度で含有する酸性の水溶液中に、該酸性水溶液中に含有された水溶性高分子添加剤の全重量に基づいて 10 倍～100 倍の範囲の重量のセフジトレンピボキシルの斜方晶形物質を溶解してセフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加剤および酸を溶解含有する酸性水溶液を作り、このセフジトレンピボキシル含有の酸

性水溶液を、5℃またはそれ以下の温度で該酸性水溶液へ攪拌下に 1N~2N 水酸化ナトリウム水溶液または(および)1N~2N 炭酸水素ナトリウム水溶液の徐々な添加、または、1N~2N 水酸化アンモニウム水溶液の徐々な添加により pH6.5~7.0 の pH 値まで中和し、この中和反応中は中和反応混合物を 5℃またはそれ以下の温度で攪拌しつつセフジトレンピボキシルと前記の水溶性高分子添加剤とを水溶液から同時に共沈殿させ、得られた中和反応混合物から、析出した沈殿を採取し、採取された沈殿を、前記の水溶性高分子添加剤と同じ種類の水溶性高分子添加剤を 0.5%~10% (重量/重量、基準) の濃度で含む水溶液で洗い、次いで、洗われた沈殿を乾燥して、非晶質セフジトレンピボキシル物質と、セフジトレンピボキシルの重量に基づいて 1%~3% の割合での前記の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から各々構成された粒子より専らなる黄色粉末状組成物を収得する工程から成る方法として実施できる。

第 2 の本発明による粉末状組成物を製造できる方法として、第 4 の本発明においては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースの製薬学的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩から選ばれる水溶性化セルロース誘導体、あるいはプルラ

- ン、カラギーナン、ポリビニルピロリドンまたはポリプロピレングリコールのアルギン酸エステルを第1の水溶性高分子添加剤として 0.05%～1%（重量／重量、基準）の濃度で溶解含有し且つ塩酸、リン酸、硫酸、酢酸、
- 5 プロピオン酸または酪酸を 0.1 規定～12 規定の濃度で含有する酸性の水溶液中に、該酸性水溶液中に含有された前記の第1の水溶性高分子添加剤の全重量に基づいて 10 倍～130 倍の範囲の重量のセフジトレンピボキシルの斜方晶形物質を溶解してセフジトレンピボキシル、水溶
- 10 性高分子添加剤および酸を溶解含有する酸性水溶液を作り、このセフジトレンピボキシル含有の酸性水溶液を、該酸性水溶液の温度を 10℃またはそれ以下の温度に保持しながら、該酸性水溶液へ攪拌下に単独にまたは組合せて水酸化ナトリウムまたはカリウム、炭酸水素ナトリ
- 15 ウムまたはカリウム、あるいは炭酸ナトリウムまたはカリウムの水溶液、もしくは水酸化アンモニウムの水溶液を徐々に添加することにより中和し、しかもこの際には中和された反応液が pH6.5～7.1 の pH 値を示すように前記の塩基性ナトリウムまたはカリウム化合物または水酸
- 20 化アンモニウムの添加量を調節し、且つその中和反応中にはセフジトレンピボキシル含有の水溶液を 10℃またはそれ以下の温度で攪拌しつつセフジトレンピボキシルと第1の水溶性高分子添加剤とを水溶液から同時に共沈殿させ、得られた中和反応混合物から、析出した沈

殿を濾過または遠心分離により採取し、採取された沈殿を、前記のセフジトレンピボキシル含有の酸性水溶液に含有されていた前記の第1の水溶性高分子添加剤とは異なる別の第2の水溶性高分子添加剤として、ヒドロキシ
5 プロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースまたはポリビニルピロリドンを含む該第2の水溶性高分子添加剤の水溶液で洗い、しかもこの洗い操作中には、ここで用いた第2の水溶性高分子添加剤の水溶
10 液から第2の水溶性高分子添加剤の少くとも一部が沈殿粒子の表面中に移行するようにさせ、次いで、洗われた沈殿を乾燥して、セフジトレンピボキシル含有の粒子として、セフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、該セフジトレンピボキシル物質の
15 重量に基づいて 0.5%～5%の割合での第1の水溶性高分子添加剤との均質な混合物のみから構成された粒子中央部または芯部を有し、且つ前記のセフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、前記の第1の水溶性高分子添加剤と、前記の第2の水溶性高
20 分子添加剤との均質な混合物から構成された粒子表面層を有するセフジトレンピボキシル含有粒子より専らなる黄色粉末状組成物を取得する工程より成ることを特徴とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との混合物から構

成されて且つ均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる黄色粉末状組成物の製造方法が提供される。

第4の本発明方法は、第3の本発明方法と同じ要領で実施することができる。

- 5 第4の本発明の方法は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれた水溶性高分子添加剤を 0.05%～1% (重量/重量、基準) の濃度で溶解含有し且つ塩酸またはリン酸を 0.5
- 10 N～2.0 N の濃度で含有する酸性の水溶液中に、該酸性水溶液中に含有された第1の水溶性高分子添加剤の全重量に基づいて 10 倍～100 倍の範囲の重量のセフジトレンピボキシルの斜方晶形物質を溶解してセフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加剤および酸を溶解含有する
- 15 酸性水溶液を作り、このセフジトレンピボキシル含有の酸性水溶液を、5℃またはそれ以下の温度で該酸性水溶液へ攪拌下に 1N～2N 水酸化ナトリウム水溶液または(および) 1N～2N 炭酸水素ナトリウム水溶液の徐々な添加、または 1N～2N 水酸化アンモニウム水溶液の徐々な添加
- 20 により pH6.5～7.0 の pH 値まで中和し、この中和反応中は中和反応混合物を 5℃またはそれ以下の温度で攪拌しつつつけてセフジトレンピボキシルと前記の第1の水溶性高分子添加剤とを水溶液から同時に共沈殿させ、得られた中和反応混合物から、析出した沈殿を採取し、採取さ

れた沈殿を、前記の第1の水溶性高分子添加剤とは異なる別の第2の水溶性高分子添加剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから
5 選ばれる水溶性高分子添加剤を0.5%～10%(重量/重量、基準)の濃度で含む水溶液で洗い、しかも、この洗い操作中には、ここで用いた第2の水溶性高分子添加剤の水溶液から第2の水溶性高分子添加剤の少なくとも一部が沈殿粒子の表面中に移行するようにさせ、次いで、洗われた
10 た沈殿を乾燥して、セフジトレンピボキシル非晶質物質と前記の第1の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成された粒子中央部または芯部を有し、且つセフジトレンピボキシル非晶質物質と第1の水溶性高分子添加剤と第2の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成された粒子表面層を有する粒子より専らなる黄色粉末
15 状組成物を収得する工程から成る方法として実施できる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明により後記の実施例6で得られたセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピル
20 メチルセルロースとの均質混合物の粒子より専らなる粉末状組成物を粉末X線回折装置で測定して得られた粉末X線回折図のパターンを示す。

第2a図は本発明により後記の実施例6で得られたセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピル

メチルセルロースとの均質混合物より専らなる粒子中に含有されたセフジトレンピボキシル成分の赤外部吸収スペクトル (KBr 錠法で測定) を示す。

第 2b 図は、セフジトレンピボキシルの結晶質物質
5 (PCT 国際公開 W098/12200 号明細書の実施例 1 で得られた斜方晶形物質である) の赤外部吸収スペクトル (KBr 錠法で測定) を示す。これら赤外部吸収スペクトル図における矢印は、 1750cm^{-1} の波長での吸収ピークを指す。

発明を実施するための最良の形態

10 次に、本発明を代表的な実施例について具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって制限されない。なお、後記の実施例 1~14 で用いられたセフジトレンピボキシルの結晶質物質は、PCT 国際公開 W098/12200 号の実施例 1 で得られたセフジトレンピボキシルの斜方晶
15 形 (orthorhombic) 物質 (mp. 215°C 、純度約 97%) である。

後記の実施例 1~3 は、第 1 の本発明による黄色粉末状組成物の製造を例示し、また実施例 4~14 は第 2 の本発明による黄色粉末状組成物の製造を例示する。

実施例 1

20 7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルすなわちセフジトレンピボキシルの結晶質物質 (20g) を、ヒドロキシプロピルセルロース

(200mg)を溶解し且つ 1N の濃度で塩酸を含む酸性水溶液 (140ml)に溶解時間 11 分をかけて溶解した。この溶解操作中は、水溶液を 5℃以下の温度に保った。セフジトレンピボキシルが完全に溶解した酸性の水溶液 (pH0.6)を
5 こうして作り、これに対して 5℃以下の温度で 1N のアンモニア水(約 138ml)を徐々に 60 分間かけて滴下して中和した (pH7.0)。沈殿が析出した。析出した沈殿を含む中和反応混合物を 5℃以下で一晩攪拌した。

析出した沈殿を濾過により採取した後、0.5% (重量)
10 のヒドロキシプロピルセルロースの水溶液 (60ml)で良く洗った。洗った沈殿を減圧下に乾燥した。セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースとの均質混合物から各々構成された多数の微粒子から専らなる黄色粉末 (本発明組成物)の 19.6g が得られた。得
15 られた黄色粉末に含まれた微粒子の表面を電子顕微鏡 (倍率、10000 倍)下で観察すると、これら微粒子の表面は一つの単一な均一の相 (phase)または組織 (texture)を有すると認められた。

また、得られた黄色粉末に含まれた微粒子中のヒドロ
20 キシプロピルセルロースの含量は、ガスクロマトグラフィーによる分析からセフジトレンピボキシル成分に基づいて 1% (重量)であると計算された。さらに、それら微粒子を前記の粉末 X 線回折分析装置で調べると、得られた X 線回折図のパターンに回折角のピークが認められず、

従ってそれら微粒子中のセフジトレンピボキシル成分は非晶質物質であると判明した。

実施例 2

セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、ヒドロキシ
5 シプロピルメチルセルロース(50mg)および 1N-HCl を溶解含有する酸性の水溶液(35ml)に溶解時間 10 分をかけて 5℃以下で溶解した。得られた水溶液はセフジトレンピボキシルを完全に溶解した酸性の水溶液(pH1.32)であった。この酸性水溶液へ 5℃以下で、1N のアンモニア水
10 (約 33ml)を 30 分かけて徐々に滴下して中和した(pH6.9)。沈殿が析出した。中和反応混合物を 5℃以下で一晩攪拌した。析出した沈殿を濾過により採取した後、0.5%(重量)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの水溶液(15ml)で良く洗った。洗った沈殿を減圧下に乾燥
15 すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの均質混合物から各々構成された多数の微粒子から専らなる黄色粉末(本発明組成物)の 4.9g が得られた。

得られた黄色粉末に含まれた微粒子中のヒドロキシプロピルメチルセルロースの含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて 1%(重量)であると計算された。さらに、得られた微粒子を前記の粉末 X 線回折分析装置で調べると、それら微粒子中に存在するセフジトレンピボキシル成分は非晶質物質であると判明した。

実施例 3

セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、ポリビニルピロリドン(50mg)および1規定の濃度のHClを溶解する酸性の水溶液(35ml)に10分かけて5℃以下で溶解した。セフジトレンピボキシルを完全に溶解、含有する酸性の水溶液(pH0.4)を得た。この得られた酸性水溶液に対して、30分かけて徐々に1規定のアモニア水(約34ml)を滴下して加えて5℃以下で中和反応を行った。中和反応中に沈殿が析出した。こうして得られた沈殿を含む中和反応混合物(pH6.8)を5℃以下で一晩攪拌した。

析出した沈殿を濾過により採取し、その沈殿を0.5%(重量)のポリビニルピロリドンの水溶液(15ml)で良く洗った。洗われた沈殿を減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とポリビニルピロリドンとの均質混合物から各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末の4.9gが得られた。

得られた黄色粉末に含まれた微粒子中のポリビニルピロリドンの含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて1%(重量)であると計算された。得られた微粒子を前記の粉末X線回折分析装置で調べると、それら微粒子中に存在するセフジトレンピボキシル成分は非晶質物質であると判明した。

実施例 4

セフジトレンピボキシル結晶質物質(10g)を、約1gの

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(1%の濃度で)および 1 規定の濃度の HCl を溶解含有する酸性の水溶液(100ml)に 10℃以下の温度で溶解した。セフジトレンピボキシルを完全に溶解した酸性の水溶液を得た。この酸性の水溶液に対して、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を滴下により 5℃以下の温度に保ちつつ徐々に加えて中和反応を行った。この中和反応中には、水溶液から沈殿が徐々に析出した。沈殿を含む中和反応混合物を 5℃以下で一晩攪拌した。

- 10 その後、中和反応混合物を濾過し、濾別された沈殿を減圧濾過装置に入れ、さらに 1%(重量)のヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を加えて沈殿を押し洗いた。洗われた沈殿を減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシルとヒドロキシプロピルメチルセルロースとからなる混合物から各々構成された多数の微粒子から専らなる黄色粉末の 9.6g が得られた。

- 得られた黄色粉末に含まれた微粒子を粉末 X 線回折分析装置(ガイガーフレックス 2027、理学電気株式会社製)で調べて、該微粒子の粉末 X 線回折の回折図を得た。
- 20 得られた X 線回折図パターンを解析した結果、回折角のピークが認められず、該微粒子中に存在するセフジトレンピボキシル成分は非晶質物質であることが証明された。

得られた黄色粉末に含まれた微粒子中のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセル

ローズの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて 2% (重量) であると算定された。

更に、前記のように中和反応混合物から採取された沈殿を洗う操作に用いたヒドロキシプロピルセルローズ水溶液を、洗い操作の後に集めて回収し、洗いに使用後のヒドロキシプロピルセルローズ水溶液に残留したヒドロキシプロピルセルローズの残留量の総量を測定した。このように測定されたヒドロキシプロピルセルローズの残留総量は、ヒドロキシプロピルセルローズの当初の総使用量よりも実質的に少いことが認められた。このことから、上記の沈殿の洗い操作中には、洗い操作に用いたヒドロキシプロピルセルローズ水溶液から、溶質のヒドロキシプロピルセルローズ成分が沈殿の少くとも表面中に移行したと推認された。

さらにまた、得られた黄色粉末に含まれた微粒子から数個の微粒子を取り、そのような微粒子の表面を電子顕微鏡 (倍率 10000 倍) 下で調べると、それらの粒子表面は単一の均一の組織を示すことが認められた。しかも、粒子表面中には、セフジトレンピボキシルの独立した粒 (grains) あるいはヒドロキシプロピルメチルセルローズまたはヒドロキシプロピルセルローズの独立した粒の存在が実質的に観察されなかった。

実施例 5

セフジトレンピボキシルの結晶質物質 (50g) を、ヒド

ロキシプロピルメチルセルロース(500mg)および 1 規定の濃度の HCl を溶解、含有する酸性の水溶液(350ml)に対して、5℃以下の温度で保ちつつ 45 分間かけて溶解した。得られた水溶液をミリポア(1 μ m)のメンブランフィルターで濾過して、不溶固体を除去した。こうして得られたセフジトレンピボキシル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液(315ml)を徐々に滴下して加えて pH3.3 まで中和し、次いで 1 規定の炭酸水素ナトリウム水溶液(43.5ml)を徐々に加えて pH7.0 にまで中和した。これら無機塩基水溶液の滴下の完了には、合計で 1.5 時間をかけた。

この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られた沈殿を含む中和反応液を 5℃以下の温度で一晩攪拌し、その後に再び 1 規定の炭酸水素ナトリウム水溶液の滴下により反応混合物の pH を pH7.0 に調整した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を採取した。得られた沈殿を、0.5%(重量)のヒドロキシプロピルセルロース水溶液(150ml)で良く洗った。洗われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロー

スとを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末(本発明組成物)の48.5gが得られた。

得られた黄色粉末に含有された微粒子中のヒドロキシ
5 プロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて1.1%(重量)であると計算された。

得られた微粒子を粉末X線回折分析装置に入れて調べた。得られたX線回折図のパターンを解析すると、回折
10 角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在すると認められた。また、得られた微粒子の数個を電子顕微鏡下で観察すると、その粒子表面は、一つの単一の均一
15 (grains) が粒子表面中に実質上は存在しないことが認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら微粒子の中央部また芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む
20 均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

比較例 1

実施例 5 の方法を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの使用を全く省略した以外は、実施例 5 とほぼ同じ手法で反復した。

- 5 すなわち、セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、
1 規定の濃度で HCl を含む水(50ml)に 5℃以下の温度に
保ちつつ、23 分間かけて溶解した。セフジトレンピボ
キシルが酸性水に完全に溶解した後に、得られたセフジ
トレンピボキシルの酸性水溶液に対して、5℃以下の温
10 度に保ちつつ、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液(40ml)
を徐々に滴下して pH2.1 まで中和し、次いで 1 規定の炭
酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を滴下して加えて中和し
た。これら無機塩基水溶液の添加の完了には、合計で
27 分間をかけた。

- 15 こうして得られた沈殿を含む中和反応混合物 (pH6.2)
を 5℃以下で 1.5 時間攪拌し、さらに 1 規定の炭酸水素
ナトリウム水溶液の滴下により反応混合物を pH7.0 にま
で中和した。

- この中和反応中には、水溶液からセフジトレンピボキ
20 シルの沈殿が析出した。得られた中和反応混合物を 5℃
以下で一晩攪拌した。

こうして得られた沈殿を含む中和反応混合物から濾過
により、析出した沈殿を採取し、さらに沈殿を 5℃の冷
水(25ml)で良く洗った。洗った沈殿を乾燥すると、セフ

ジトレンピボキシルの結晶質物質よりなる微粉末(4.4g)が得られた。ここで得られた微粒子を粉末X線回折分析装置で調べると、得られたX線回折図のパターンに回折角のピークが見出された。従って、得られた微粉末に含まれたセフジトレンピボキシル成分は結晶質の形で存在すると認められた。

実施例 6

セフジトレンピボキシル結晶質物質(50g)を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(500mg)および 1 規定の濃度の HCl を溶解、含有する酸性の水溶液(350ml)に対して、5℃以下の温度に保ちつつ 45 分間かけて溶解した。得られた水溶液をミリポア(1μm)のメンブランフィルターで濾過して、不溶固体を除去した。こうして、セフジトレンピボキシル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら、1N のアンモニア水、すなわち 1 規定の水酸化アンモニウム水溶液(331ml)を徐々に滴下して pH7.0 まで中和した。このアンモニア水の滴下の完了には、合計で 1.5 時間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られて沈殿を含む中和反応液を 5℃以下の温度で一晩攪拌し、その後再び 1 規定のアンモニア水の滴下により反応混合物の pH を

7.0に調整した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を採取した。得られた沈殿を、0.5%（重量）のヒドロキシプロピルセルロース水溶液（150ml）で良く洗った。洗
5 われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末（本発明組成物）の48.8gが得られた。

10 得られた黄色粉末に含有された微粒子を高速液体クロマトグラフィーによる分析にかけると、微粒子中のセフジトレンピボキシル成分の含量は、微粒子の重量に基づいて96%（重量）であると認められた。また微粒子中の
15 プロピルセルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて1.3%（重量）であると計算された。

得られた微粒子を粉末X線回折分析装置（ガイガーフレックス 2027、理学電気株式会社製）に入れて調べた。
20 得られた粉末X線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在すると認められた。また、得られた微粒子の数個を電子顕微鏡下で観察すると、その微粒子表面は、一つの単一な

均一の組織を有することが認められたが、独立した粒 (grains) が粒子表面中に実質的に存在しないことが認められた。

- 本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら
- 5 微粒子の中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの
- 10 均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

- 本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子を粉末 X 線回折分析装置 (ガイガーフレックス 2027、理学電気株式会社製) で測定して得られた粉末 X 線回折の回折図を
- 15 添付図面の第 1 図に示す。

また、前記の微粒子を赤外部吸収スペクトル測定装置に入れて、該微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル非晶質物質の赤外部吸収スペクトル (KBr 錠法) を測定した。

- 20 得られた赤外部吸収スペクトル図を添付図面の第 2a 図に示す。本例で出発原料として用いられたセフジトレンピボキシル結晶質物質の同様に測定した赤外部吸収スペクトル図を添付図面の第 2b 図に示す。

比較例 2

実施例 6 の方法を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの使用を省略した以外は、実施例 6 とほぼ同じ手法で反復した。

すなわち、セフジトレンピボキシル結晶質物質 (20g) を、1 規定の濃度で HCl を含む水 (190ml) に 5℃ 以下の温度に保ちつつ、3 時間かけて溶解した。セフジトレンピボキシルが酸性水に完全に溶解した後に、ミリポア (1.0 μ m) のメンブランフィルターで濾過した。得られたセフジトレンピボキシルの酸性水溶液に対して、5℃ 以下の温度に保ちつつ、1 規定のアンモニア水 (192ml) を徐々に滴下して pH6.03 まで中和した。こうして得られた沈殿を含む中和反応混合物 (pH6.03) を 5℃ 以下で一晩攪拌し、次いで再び 1 規定のアンモニア水の滴下により反応混合物を pH5.8 に調整した。この中和反応中には、水溶液からセフジトレンピボキシルの沈殿が析出した。得られた中和反応混合物を 5℃ 以下で一晩攪拌した。

こうして得られた沈殿を含む中和反応混合物から濾過により、析出した沈殿を採取し、さらに沈殿を 5℃ の冷水 (60ml) で良く洗った。洗った沈殿を乾燥すると、セフジトレンピボキシルの結晶質物質よりなる微粉末 (19.4g) が得られた。ここで得られた微粉末を粉末 X 線回折分析装置で調べると、得られた X 線回折図のパターンに回折角のピークが見出された。従って、得られた微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は、結晶質

の形で存在すると認められた。

実施例 7

セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、ヒドロキシ
シプロピルメチルセルロース(50mg)および 1 規定の濃度
5 の HCl を溶解、含有する酸性の水溶液(35ml)に対して、
5℃以下の温度に保ちつつ 16 分間かけて溶解した。こう
して、セフジトレンピボキシル、ヒドロキシシプロピルメ
チルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性
の水溶液(pH0.8)を得た。

10 得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保
ちながら 1N のアンモニア水(約 34ml)を徐々に滴下して
pH6.7 までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、
33 分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に
析出した。このようにして得られた沈殿を含む中和反応
15 液を 5℃以下の温度で一晩攪拌した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して沈殿を採
取した。得られた沈殿を、0.5%(重量)のヒドロキシブ
ロピルセルロース水溶液(75ml)で良く洗った。洗われた
沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシ
20 ル非晶質物質とヒドロキシシプロピルメチルセルロースと
を含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数の
微粒子より専らなる黄色粉末(本発明組成物)の 4.8g が
得られた。

得られた黄色粉末に含有された微粒子中のヒドロキシ

プロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて 1.1% (重量) であると計算された。

得られた微粒子を粉末 X 線回折分析装置に入れて調べ
5 た。得られた X 線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在すると認められた。また、得られた微粒子の数個を電子顕微鏡の下で観察すると、その粒子表面は、単一の均一の
10 相または組織を有することが認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら微粒子の中央部また芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフ
15 ジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

実施例 8

20 セフジトレンピボキシル結晶質物質 (5g) を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (100mg) および 1 規定の濃度の HCl を溶解、含有する酸性の水溶液 (35ml) に対して、5℃以下の温度に保ちつつ 10 分間かけて溶解した。こうして、セフジトレンピボキシル、ヒドロキシプロピルメ

チルセルローズおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液 (pH0.7) を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら 1N のアンモニア水 (約 34ml) を徐々に滴下して
5 pH7.0 までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、30 分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られた沈殿を含む中和反応液を 5℃以下の温度で一晩攪拌した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を
10 採取した。得られた沈殿を、0.5% (重量) のヒドロキシプロピルセルローズ水溶液 (15ml) で良く洗った。洗われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルローズとを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数
15 の微粒子より専らなる黄色粉末 (本発明組成物) の 5g が得られた。

得られた黄色粉末に含有された微粒子中のヒドロキシプロピルメチルセルローズおよびヒドロキシプロピルセルローズの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分
20 の重量に基づいて 2.0% (重量) であると計算された。

得られた微粒子を粉末 X 線回折分析装置に入れて調べた。得られた X 線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在す

ると認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら微粒子の中央部また芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む
5 均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

10 実施例 9

セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(40mg)および 1 規定の濃度の HCl を溶解、含有する酸性の水溶液(35ml)に対して、
5℃以下の温度に保ちつつ 10 分間かけて溶解した。こう
15 して得られてセフジトレンピボキシル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液(pH0.4)を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら 1N のアンモニア水(約 34ml)を徐々に滴下して
20 pH6.9 までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、30 分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られて沈殿を含む中和反応液を 5℃以下の温度で一晩攪拌した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を

採取した。得られた沈殿を、0.5% (重量) のヒドロキシ
プロピルセルロース水溶液 (15ml) で良く洗った。洗われ
た沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキ
シル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロース
5 とを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数
の微粒子より専らなる黄色粉末 (本発明組成物) の 5g が
得られた。

得られた黄色粉末に含有された微粒子中のヒドロキシ
プロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセ
10 ルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分
の重量に基づいて 1.1% (重量) であると計算された。

得られた微粒子を粉末 X 線回折分析装置に入れて調べ
た。得られた X 線回折図のパターンを解析すると、回折
角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含ま
15 れたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在す
ると認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら
微粒子の中央部また芯部がセフジトレンピボキシル非晶
質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む
20 均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフ
ジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメ
チルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの均
質な混合物から構成されたような構造を有すると考えら
れる。

実施例 10

セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、ヒドロキシプロピルセルロース(50mg)および1規定の濃度のHClを溶解、含有する酸性の水溶液(35ml)に対して、5℃以下の温度に保ちつつ10分間かけて溶解した。こうして、セフジトレンピボキシル、ヒドロキシプロピルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液(pH0.7)を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら1Nのアンモニア水(約34ml)を徐々に滴下してpH6.7までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、36分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られた沈殿を含む中和反応液を5℃以下の温度で一晩攪拌した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を採取した。得られた沈殿を、0.5%(重量)のヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液(15ml)で良く洗った。洗われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースとを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末(本発明組成物)の5gが得られた。

得られた黄色粉末に含有された微粒子中のヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセ

ルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて 1% (重量) であると計算された。

得られた微粒子を粉末 X 線回折分析装置に入れて調べた。得られた X 線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在すると認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら微粒子の中央部また芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースとを含む均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

15 実施例 11

セフジトレンピボキシル結晶質物質 (5g) を、ヒドロキシプロピルセルロース (50mg) および 1 規定の濃度の HCl を溶解、含有する酸性の水溶液 (35ml) に対して、5℃以下の温度に保ちつつ 10 分間かけて溶解した。こうして得られてセフジトレンピボキシル、ヒドロキシプロピルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液 (pH0.3) を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら 1N のアンモニア水 (約 34.5ml) を徐々に滴下し

て pH6.9 までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、43 分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られて沈殿を含む中和反応液を 5℃以下の温度で一晩攪拌した。

- 5 こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を採取した。得られた沈殿を、0.5% (重量) のメチルセルロース水溶液 (15ml) で良く洗った。洗われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースとを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末 (本発明組成物) の 4.9g が得られた。
- 10

- 得られた黄色粉末に含有された微粒子中のヒドロキシプロピルセルロースおよびメチルセルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて
- 15 1% (重量) であると計算された。

- 得られた微粒子を粉末 X 線回折分析装置に入れて調べた。得られた X 線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在すると認められた。
- 20

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら微粒子の中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースとを含む均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフジト

レンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースとメチルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

実施例 12

- 5 セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(50mg)および1規定の濃度のHClを溶解、含有する酸性の水溶液(35ml)に対して、5℃以下の温度に保ちつつ10分間かけて溶解した。こうして得られてセフジトレンピボキシル、ヒドロキシプロ
- 10 ピルメチルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液(pH1.1)を得た。

- 得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら1Nのアンモニア水(約34ml)を徐々に滴下してpH7.0までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、
- 15 50分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られて沈殿を含む中和反応液を5℃以下の温度で一晩攪拌した。

- こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を採取した。得られた沈殿を、0.5%(重量)のヒドロキシ
- 20 プロピルセルロース水溶液(15ml)で良く洗った。洗われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末(本発明組成物)の4.9g

が得られた。

得られた黄色粉末に含有された微粒子中のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分
5 の重量に基づいて 1.1% (重量) であると計算された。

得られた微粒子を粉末 X 線回折分析装置に入れて調べた。得られた X 線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在す
10 ると認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら微粒子の中央部また芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフ
15 ジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

実施例 13

20 セフジトレンピボキシル結晶質物質 (5g) を、メチルセルロース (50mg) および 1 規定の濃度の HCl を溶解、含有する酸性の水溶液 (35ml) に対して、5℃以下の温度に保ちつつ 16 分間かけて溶解した。こうして得られてセフジトレンピボキシル、メチルセルロースおよび塩酸を完

全に溶解、含有する酸性の水溶液 (pH0.4) を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら 1N のアンモニア水 (約 34ml) を徐々に滴下して pH6.7 までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、
5 40 分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られて沈殿を含む中和反応液を 5℃以下の温度で一晩攪拌した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を採取した。得られた沈殿を、0.5% (重量) のヒドロキシ
10 プロピルセルロース水溶液 (15ml) で良く洗った。洗われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とメチルセルロースとを含む均質な混合物から実質的に各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末 (本発明組成物) の 4.9g が得られた。

15 得られた黄色粉末に含有された微粒子中のメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて 2% (重量) であると計算された。

得られた微粒子を粉末 X 線回折分析装置に入れて調べ
20 た。得られた X 線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在すると認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら

微粒子の中央部また芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とメチルセルロースとを含む均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフジトレンピボキシル非晶質物質とメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

実施例 14

セフジトレンピボキシル結晶質物質(5g)を、メチルセルロース(50mg)および1規定の濃度のHClを溶解、含有する酸性の水溶液(35ml)に対して、5℃以下の温度に保ちつつ10分間かけて溶解した。こうして得られてセフジトレンピボキシル、メチルセルロースおよび塩酸を完全に溶解、含有する酸性の水溶液(pH0.3)を得た。

得られた酸性の水溶液に対して、5℃以下の温度に保ちながら1Nのアンモニア水(約34.5ml)を徐々に滴下してpH6.7までに中和した。アンモニア水の滴下の完了には、23分間をかけた。この中和反応中には、沈殿が徐々に析出した。このようにして得られて沈殿を含む中和反応液を5℃以下の温度で一晩攪拌した。

こうして得られた中和反応混合物を濾過して、沈殿を採取した。得られた沈殿を、0.5%(重量)のヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液(15ml)で良く洗った。洗われた沈殿を次に減圧下に乾燥すると、セフジトレンピボキシル非晶質物質とメチルセルロースとを含む均質

な混合物から実質的に各々構成された多数の微粒子より専らなる黄色粉末(本発明組成物)の4.9gが得られた。

得られた黄色粉末に含有された微粒子中のメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースの合計の含量は、セフジトレンピボキシル成分の重量に基づいて1.1%(重量)であると計算された。

得られた微粒子を粉末X線回折分析装置に入れて調べた。得られたX線回折図のパターンを解析すると、回折角のピークが観察されず、このことから、微粒子に含まれたセフジトレンピボキシル成分は非晶質の形で存在すると認められた。

本例で得られた黄色粉末に含まれた微粒子は、それら微粒子の中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質物質とメチルセルロースとを含む均質な混合物から構成されるが、微粒子の表面層がセフジトレンピボキシル非晶質物質とメチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの均質な混合物から構成されたような構造を有すると考えられる。

試験例 1

前記の実施例6で得られたところの、セフジトレンピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む均質混合物から実質的に構成された粒子であって且つ表面層中にはヒドロキシプロピルセルロースを追加的に含有する粒子から専らなる黄色粉末(本発明

組成物)の 1g をとり、37℃で約 0.1 規定の HCl を含む酸性の水 (pH1.2) の 250ml に入れて 37℃で 2 時間攪拌した。得られた水溶液をミリポア (1 μ m) のメンブランフィルターで通して不溶固体を除去した。こうして得られたセフジトレンピボキシルと前記の水溶性セルロース誘導体を溶解、含有する透明な水溶液中のセフジトレンピボキシルの濃度を測定した。この測定試験によると、前記の黄色粉末に含まれたセフジトレンピボキシル非晶質物質は、37℃で前記の酸性の水に対して少なくとも 4mg/ml の溶解度を有すると認められた。

他方、原料として用いたセフジトレンピボキシル結晶質物質 (PCT 出願国際公開 W098/12200 号の実施例 1 で得た斜方晶形物質) を用いて、上記と同様の試験により、その溶解度を測定した。この結晶質物質は、37℃で前記の酸性の水に対して約 0.4mg/ml の溶解度を有するにすぎなかった。

試験例 2

先の実施例 6 で得られた黄色粉末状組成物の 5g を、密閉した容器に入れて、この容器内で乾燥した空気雰囲気下に 40℃で 4 ヶ月保存した。この保存後に、黄色粉末状組成物を容器から取出し、実施例 6 で用いたと同じ粉末 X 線回折分析装置で X 線回折図を測定した。得られた X 線回折図のパターンを解析したが、回折角のピークが認められなかった。従って、40℃で 4 ヶ月保存した後、

上記の黄色粉末に含まれている微粒子中に存在するセフジトレンピボキシルは、非晶質の形のままであると認められ、結晶学的な安定性を有すると認められた。

産業上の利用可能性

- 5 本発明によって提供されたところの、セフジトレンピボキシル非晶質物質と水溶性高分子添加剤、例えば水溶性化セルロース誘導体との均質な混合物から構成された粒子から専らなる黄色粉末状組成物は、経口投与できて、広範囲な抗菌スペクトルを有する、経口投与用の抗菌剤
- 10 として有用である。本組成物に含有されたセフジトレンピボキシル成分は、塩酸を含む pH 約 1.2 の酸性の水に高い溶解度を有するので、経口投与された時に高い治療有効性を示す。

15

20

請 求 の 範 囲

1. 7- [(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-
メトキシイミノアセトアミド] -3- [(Z)-2-(4-メチルチ
アゾール-5-イル)エテニル] -3-セフェム-4-カルボン酸
- 5 ピバロイルオキシメチルエステル、すなわちセフジトレ
ンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質
(i)と、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロ
キシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシ
プロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキ
シメチルセルロースの製薬学的に許容されるアルカリ金
10 属またはアルカリ土類金属塩から選ばれるセルロースの
製薬学的に許容される水溶性化誘導体、あるいはプルラ
ン、カラギーナン、ポリビニルピロリドンまたはポリプ
ロピレングリコールのアルギン酸エステルである水溶性
- 15 高分子添加剤(ii)との均質な混合物から各々構成された
固体粒子より専らなる黄色粉末状組成物であって、しか
も前記の固体粒子内に含有された水溶性高分子添加剤
(ii)は、該粒子中にセフジトレンピボキシル物質の重量
に基づいて 0.5%～5%の割合で存在し、さらに該粒子
- 20 は 120℃またはそれ以上の温度で熔融するが、一つの明
確な融点を示すことがなく、また該粒子中に含有される
セフジトレンピボキシル非晶質物質(i)は、粉末 X 線回
折分析図に回折角のピークを示さず、しかもその赤外部
吸収スペクトル(KBr 錠法で測定)において、セフジトレ

ンピボキシルの斜方晶形(orthorhombic)の物質の赤外部吸収スペクトルの 1750cm^{-1} の波長でのシャープな吸収ピークに比べて実質的にブロードな吸収ピークを 1750cm^{-1} の波長において示す非晶質セフジトレンピボキシルであり、さらに該粒子中に含有されるセフジトレンピボキシル非晶質物質(i)は、塩酸含有の酸性の水(pH1.2)に 37°C で少なくとも 4mg/ml の溶解度で溶解でき、さらに 40°C で4ヶ月にわたり密閉容器内で乾燥条件下で保存した場合に結晶化を起さない結晶学的安定性を有するものであることを特徴とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との均質混合物から各々構成された粒子であって、均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる経口投与可能な黄色粉末状組成物。

2. セフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、セフジトレンピボキシルの重量に基づいて1%~3%の範囲の割合で混合された水溶性高分子添加剤としてのヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースまたはポリビニルピロリドンとの均質な混合物から各々構成された粒子より専らなる請求の範囲1に記載の組成物。

3. 7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチ

アゾール-5-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カルボン酸
ピバロイルオキシメチルエステル、すなわちセフジトレ
ンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質
(i)と、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロ
5 キシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシ
プロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキ
シメチルセルロースの製薬学的に許容されるアルカリ金
属またはアルカリ土類金属塩から選ばれるセルロースの
製薬学的に許容される水溶性化誘導体、あるいはプルラ
10 ン、カラギーナン、ポリビニルピロリドンまたはポリプ
ロピレングリコールのアルギン酸エステルである第1の
水溶性高分子添加剤(ii)との混合物から実質的に各々構
成された粒子より専らなる黄色粉末状組成物であって、
しかも前記の粒子の表面層より下方に位置する粒子中
15 央部または芯部は、セフジトレンピボキシル非晶質物質
(i)と第1の水溶性高分子添加剤(ii)との均質な混合物
のみから構成されるが、前記の粒子の表面層は、該表面
層より下方に位置する粒子中央部または芯部内に存在す
る第1の水溶性高分子添加剤(ii)とは異なる別の第2の
20 水溶性高分子添加剤(iii)として、追加的に配合された
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロ
ピルセルロース、メチルセルロースまたはポリビニルピ
ロリドンと、セフジトレンピボキシル非晶質物質(i)と、
第1の水溶性高分子添加剤(ii)との均質な混合物から構

成されており、さらに前記の粒子内に含有された第 1 の水溶性高分子添加剤(ii)と第 2 の水溶性高分子添加剤(iii)とは、該粒子中に含有されたセフジトレンピボキシル物質の重量に基づいて合計で 0.5%~5%の割合で存在し、さらに該粒子は 120℃またはそれ以上の温度で溶解するが、一つの明確な融点を示すことがなく、また該粒子中に含有されるセフジトレンピボキシル非晶質物質(i)は、粉末 X 線回折分析図に回折角のピークを示さず、しかもその赤外部吸収スペクトル(KBr 錠法で測定)において、セフジトレンピボキシルの斜方晶形(orthorhombic)の物質の赤外部吸収スペクトルの 1750cm^{-1} の波長でのシャープな吸収ピークに比べて実質的にブロードな吸収ピークを 1750cm^{-1} の波長において示す非晶質セフジトレンピボキシルであり、さらに該粒子中に含有されるセフジトレンピボキシル非晶質物質(i)は、塩酸含有の酸性の水(pH1.2)に 37℃で少なくとも 4mg/ml またはそれ以上の溶解度で溶解でき、さらに 40℃で 4 ヶ月にわたり密閉容器内で乾燥条件下で保存した場合に結晶化を起さない結晶学的安定性を有するものであることを特徴とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との混合物から各々構成された粒子であって、均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる経口投与可能な黄色粉末状組成物。

4. 組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する
粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質
物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの均質な
混合物から構成されるが、粒子の表面層はセフジトレン
5 ピボキシル非晶質物質とヒドロキシプロピルメチルセル
ロースと、ヒドロキシプロピルセルロースまたはメチル
セルロースとの均質な混合物から構成されるものである
請求の範囲 3 に記載の組成物。

5. 組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する
10 粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質
物質とヒドロキシプロピルセルロースとの均質な混合物
から構成されるが、該粒子の表面層はセフジトレンピボ
キシル非晶質物質とヒドロキシプロピルセルロースと、
ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセル
15 ロースとの均質な混合物から構成されるものである請求
の範囲 3 に記載の組成物。

6. 組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する
粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質
物質とメチルセルロースとの均質な混合物から構成され
20 るが、該粒子の表面層はセフジトレンピボキシル非晶質
物質とメチルセルロースと、ヒドロキシプロピルメチル
セルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースとの均
質な混合物から構成されるものである請求の範囲 3 に記
載の組成物。

7. 組成物をなす粒子の表面層の下方に位置する
粒子中央部または芯部がセフジトレンピボキシル非晶質
物質とポリビニルピロリドンとの均質な混合物から構成
されるが、該粒子の表面層はセフジトレンピボキシル非
5 晶質物質とポリビニルピロリドンと、ヒドロキシプロピ
ルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロ
ースまたはメチルセルロースとの均質な混合物から構成さ
れるものである請求の範囲 3 に記載の組成物。

8. ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒド
10 ロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキ
シプロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボ
キシメチルセルロースの製薬学的に許容されるアルカリ
金属またはアルカリ土類金属塩から選ばれる水溶性化セ
ルロース誘導体、あるいはプルラン、カラギーナン、ポ
15 リビニルピロリドンまたはポリプロピルグリコールのア
ルギン酸エステルを水溶性高分子添加剤として 0.05%
～1% (重量/重量、基準) の濃度で溶解含有し且つ塩酸、
リン酸、硫酸、酢酸、プロピオン酸または酪酸を 0.1 規
定～12 規定の濃度で含有する酸性の水溶液中に、該酸
20 性水溶液中に含有された前記の水溶性高分子添加剤の全
重量に基づいて 10 倍～130 倍の範囲の重量の 7-[(Z)-
2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセ
トアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エ
テニル]-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメ

チルエステル、すなわちセフジトレンピボキシルの斜方晶形物質を溶解してセフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加剤および酸を溶解、含有する酸性水溶液を作り、このセフジトレンピボキシル含有の酸性水溶液を、該酸性水溶液の温度を 10℃またはそれ以下の温度に保持しながら、該酸性水溶液へ攪拌下に単独にまたは組合せて水酸化ナトリウムまたはカリウム、炭酸水素ナトリウムまたはカリウム、あるいは炭酸ナトリウムまたはカリウムの水溶液、もしくは水酸化アンモニウムの水溶液を徐々に添加することにより中和し、しかもこの際には中和された反応液が pH6.5~7.1 の pH 値を示すように前記の塩基性のナトリウムまたはカリウム化合物または水酸化アンモニウムの添加量を調節し、且つその中和反応中には前記のセフジトレンピボキシル含有の水溶液を 10℃またはそれ以下の温度で攪拌しつつセフジトレンピボキシルと水溶性高分子添加剤とを水溶液から同時に共沈殿させ、得られた中和反応混合物から、析出した沈殿を濾過または遠心分離により採取し、採取された沈殿を、前記の水溶性高分子添加剤と同じ種類の水溶性高分子添加剤を 0.5%~10% (重量/重量、基準) の濃度で含む該水溶性高分子添加剤の水溶液で洗い、しかもこの洗い操作中には、ここで用いた水溶性高分子添加剤水溶液からの水溶性高分子添加剤の少くとも一部が沈殿粒子の表面中に移行するようにさせ、次いで洗われた沈殿を

乾燥して、セフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、該セフジトレンピボキシル物質の重量に基づいて 0.5%～5%の割合での前記の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から各々構成された粒子より専らなる黄色粉末状組成物を収得する工程より成ることを特徴とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との均質混合物から各々構成されて且つ均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる黄色粉末状組成物の製造方法。

- 5 9. ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれた水溶性高分子添加剤を 0.05%～1%（重量／重量、基準）の濃度で溶解含有し且つ塩酸またはリン酸を 0.5N～2.0 N の濃度で含有する
- 15 酸性の水溶液中に、該酸性水溶液中に含有された水溶性高分子添加剤の全重量に基づいて 10 倍～100 倍の範囲の重量のセフジトレンピボキシルの斜方晶形物質を溶解してセフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加剤および酸を溶解、含有する酸性水溶液を作り、このセフジト
- 20 レンピボキシル含有の酸性水溶液を、5℃またはそれ以下の温度で該酸性水溶液へ攪拌下に 1N～2N 水酸化ナトリウム水溶液または（および）1N～2N 炭酸水素ナトリウム水溶液の徐々な添加、または 1N～2N 水酸化アンモニウム水溶液の徐々な添加により pH6.5～7.0 の pH 値まで

中和し、この中和反応中は中和反応混合物を 5℃またはそれ以下の温度で攪拌しつつセフジトレンピボキシルと前記の水溶性高分子添加剤とを水溶液から同時に共沈殿させ、得られた中和反応混合物から、析出した沈殿
5 を採取し、採取された沈殿を、前記の水溶性高分子添加剤と同じ種類の水溶性高分子添加剤を 0.5%～10%（重量／重量、基準）の濃度で含む水溶液で洗い、次いで、洗われた沈殿を乾燥して、セフジトレンピボキシル非晶質物質と、セフジトレンピボキシルの重量に基づいて
10 1%～3%の割合での前記の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から各々構成された粒子より専らなる黄色粉末状組成物を収得する工程から成る、請求の範囲 8 に記載の方法。

10. ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースの製薬学的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩から選ばれる水溶性化セルロース誘導体、あるいはプルラン、カラギーナン、ポリビニルピロリドンまたはポリプロピルグリコールのアルギン酸エステルを第 1 の水溶性高分子添加剤として
15 0.05%～1%（重量／重量、基準）の濃度で溶解含有し且つ塩酸、リン酸、硫酸、酢酸、プロピオン酸または酪酸を 0.1 規定～12 規定の濃度で含有する酸性の水溶液
20

中に、該酸性水溶液中に含有された前記の第 1 の水溶性
高分子添加剤の全重量に基づいて 10 倍～130 倍の範囲
の重量のセフジトレンピボキシルの斜方晶形物質を溶解
してセフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加剤およ
5 び酸を溶解、含有する酸性水溶液を作り、このセフジ
トレンピボキシル含有の酸性水溶液を、該酸性水溶液の温
度を 10℃またはそれ以下の温度に保持しながら、該酸
性水溶液へ攪拌下に単独にまたは組合せて水酸化ナトリ
ウムまたはカリウム、炭酸水素ナトリウムまたはカリウ
10 ム、あるいは炭酸ナトリウムまたはカリウムの水溶液、
もしくは水酸化アンモニウムの水溶液を徐々に添加する
ことにより中和し、しかもこの際には中和された反応液
が pH6.5～7.1 の pH 値を示すように前記の塩基性ナトリ
ウムまたはカリウム化合物または水酸化アンモニウムの
15 添加量を調節し、且つその中和反応中にはセフジトレ
ンピボキシル含有の水溶液を 10℃またはそれ以下の温度
で攪拌しつつけてセフジトレンピボキシルと第 1 の水溶
性高分子添加剤とを水溶液から同時に共沈殿させ、得ら
れた中和反応混合物から、析出した沈殿を濾過または遠
20 心分離により採取し、採取された沈殿を、前記のセフジ
トレンピボキシル含有の酸性水溶液に含有されていた前
記の第 1 の水溶性高分子添加剤とは異なる別の第 2 の水
溶性高分子添加剤として、ヒドロキシプロピルメチルセ
ルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセル

ロースまたはポリビニルピロリドン を 0.5% ~ 10% (重量/重量、基準) の濃度で含む該第 2 の水溶性高分子添加剤の水溶液で洗い、しかもこの洗い操作中には、ここで用いた第 2 の水溶性高分子添加剤の水溶液から第 2 の水溶性高分子添加剤の少くとも一部が沈殿粒子の表面中に移行するようにさせ、次いで、洗われた沈殿を乾燥して、セフジトレンピボキシル含有の粒子として、セフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、該セフジトレンピボキシル物質の重量に基づいて 0.5% ~ 5% の割合での第 1 の水溶性高分子添加剤との均質な混合物のみから構成された粒子中央部または芯部を有し、且つ前記のセフジトレンピボキシルの結晶学的に安定な非晶質で水溶性の物質と、前記の第 1 の水溶性高分子添加剤と、前記の第 2 の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成された粒子表面層を有するセフジトレンピボキシル含有粒子より専ら黄色粉末状組成物を取得する工程より成ることを特徴とする、結晶学的に安定な非晶質で水溶性のセフジトレンピボキシル物質と水溶性高分子添加剤との混合物から各々構成されて且つ均一な粒子組織をもつ粒子から専らなる黄色粉末状組成物の製造方法。

11. ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれた水溶性高分子添加剤を

0.05%～1%（重量／重量、基準）の濃度で溶解含有し
且つ塩酸またはリン酸を 0.5N～2.0 N の濃度で含有する
酸性の水溶液中に、該酸性水溶液中に含有された第 1 の
水溶性高分子添加剤の全重量に基づいて 10 倍～100 倍
5 の範囲の重量のセフジトレンピボキシルの斜方晶形物質
を溶解してセフジトレンピボキシル、水溶性高分子添加
剤および酸を溶解、含有する酸性水溶液を作り、このセ
フジトレンピボキシル含有の酸性水溶液を、5℃または
それ以下の温度で該酸性水溶液へ攪拌下に 1N～2N 水酸
10 化ナトリウム水溶液または（および）1N～2N 炭酸水素ナ
トリウム水溶液の添加、または 1N～2N 水酸化アンモニ
ウム水溶液の徐々な添加により pH6.5～7.0 の pH 値まで
中和し、この中和反応中は中和反応混合物を 5℃または
それ以下の温度で攪拌しつつセフジトレンピボキシ
15 ルと前記の第 1 の水溶性高分子添加剤とを水溶液から同
時に共沈殿させ、得られた中和反応混合物から、析出し
た沈殿を採取し、採取された沈殿を、前記の第 1 の水溶
性高分子添加剤とは異なる別の第 2 の水溶性高分子添加
剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒド
20 ロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびポ
リビニルピロリドンから選ばれる水溶性高分子添加剤を
0.5%～10%（重量／重量、基準）の濃度で含む水溶液で洗
い、しかも、この洗い操作中には、ここで用いた第 2 の
水溶性高分子添加剤の水溶液から第 2 の水溶性高分子添

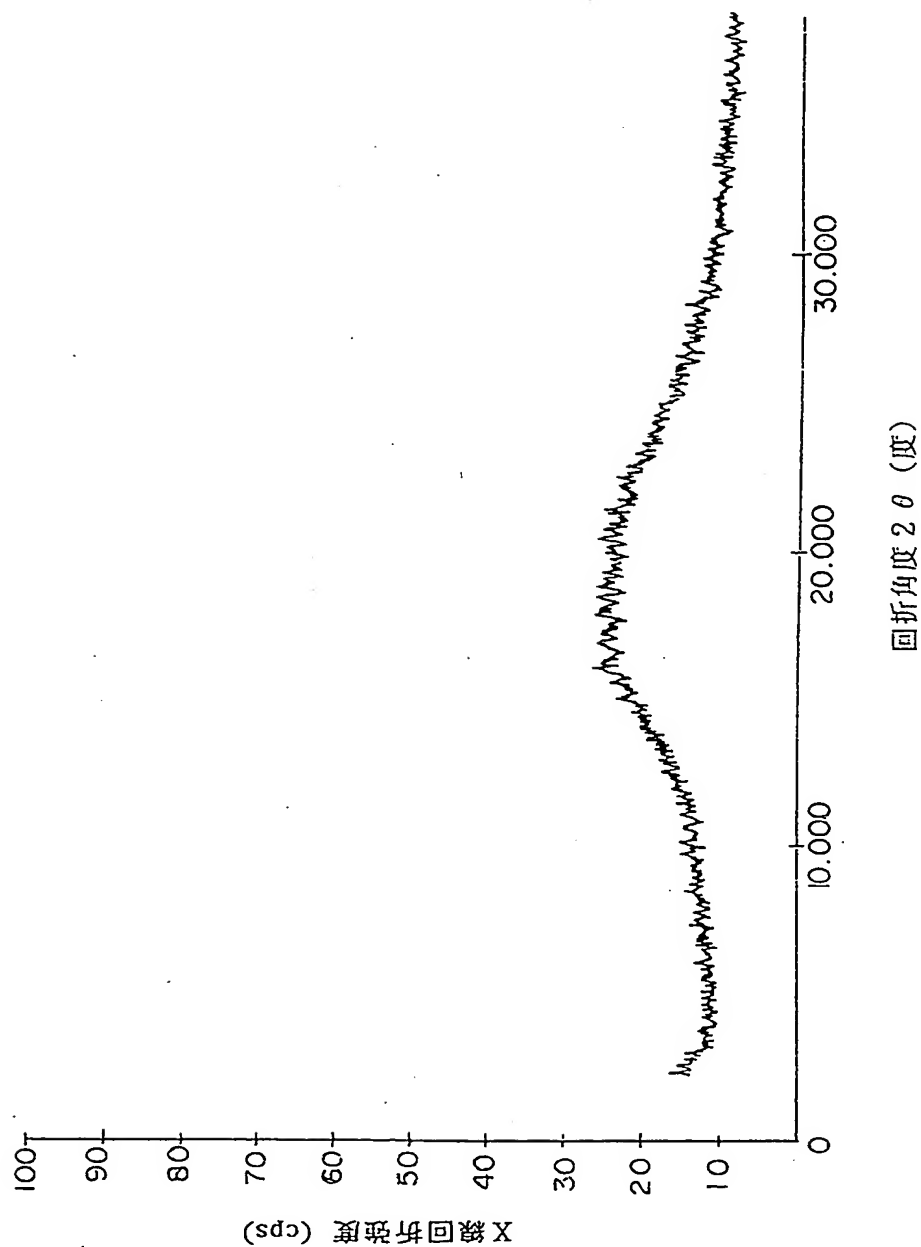
加剤の少くとも一部が沈殿粒子の表面中に移行するようにさせ、次いで、洗われた沈殿を乾燥して、セフジトレンピボキシル非晶質物質と前記の第 1 の水溶性高分子添加剤との均質な混合物のみから構成された粒子中央部または芯部を有し、且つセフジトレンピボキシル非晶質物質と第 1 の水溶性高分子添加剤と第 2 の水溶性高分子添加剤との均質な混合物から構成された粒子表面層を有する粒子より専らなる黄色粉末状組成物を収得する工程から成る、請求の範囲 10 に記載の方法。

10

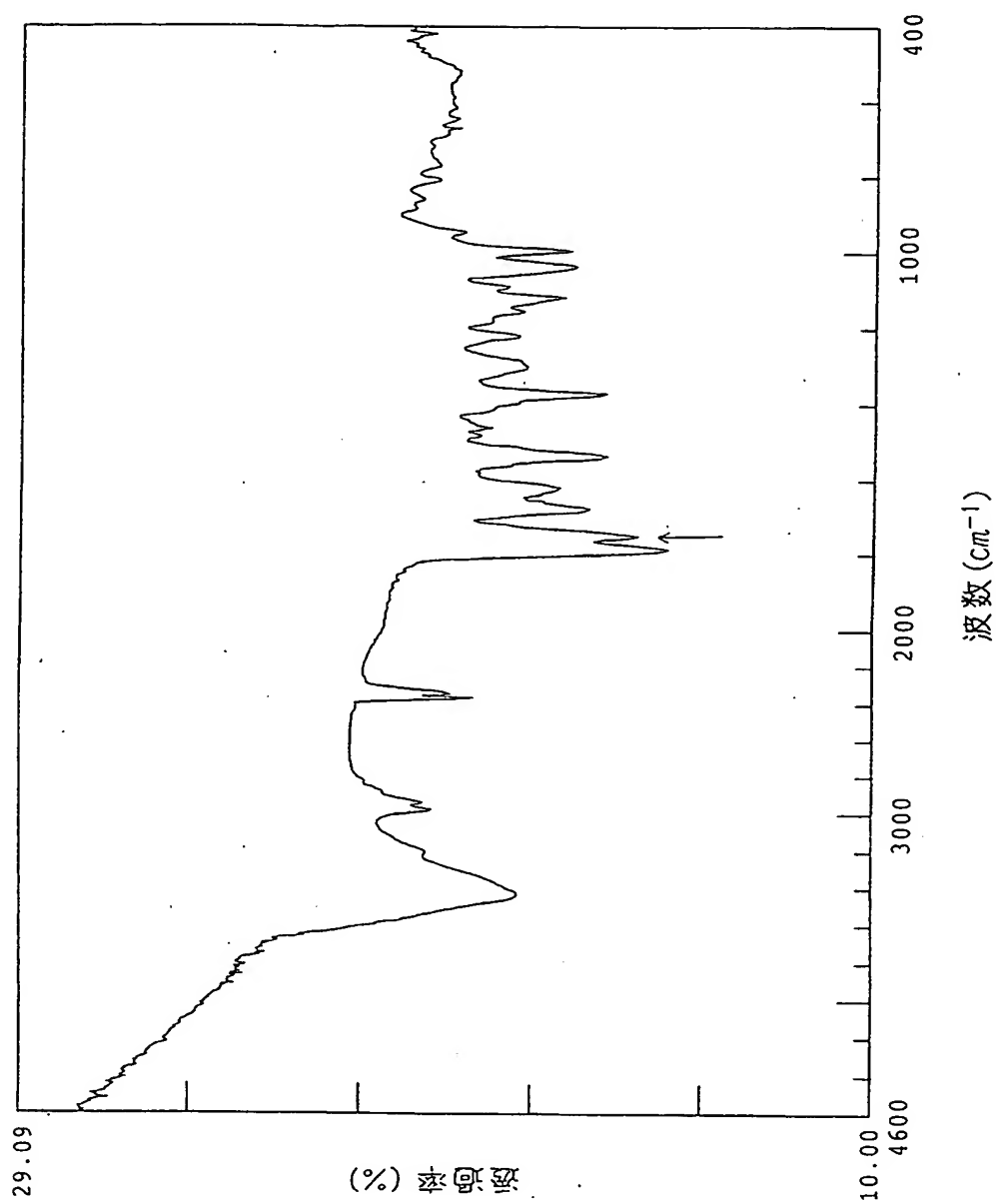
15

20

第 1 図

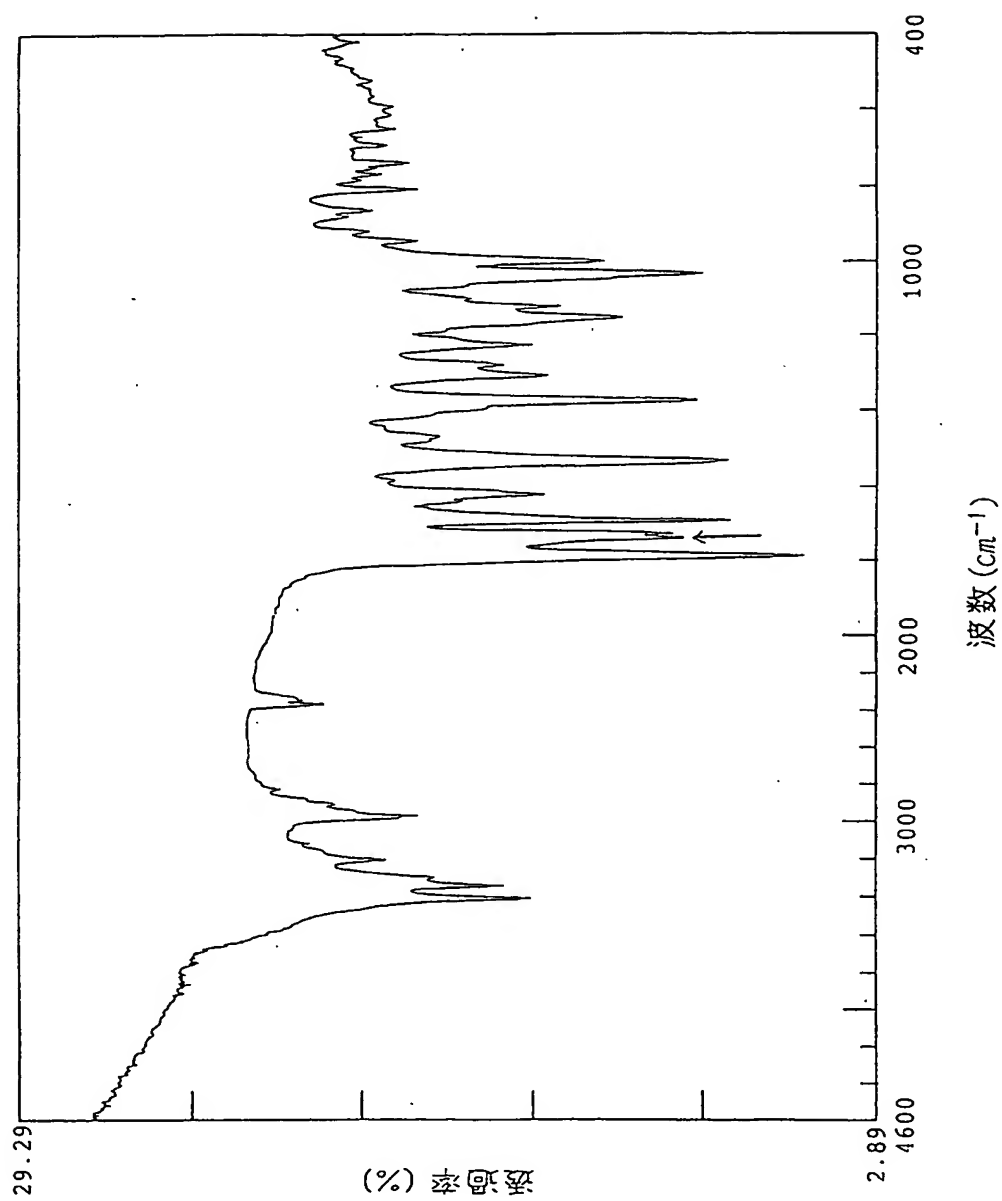


第 2 a



3 / 3

第 2 b 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K47/38, C07D501/24 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ A61K47/38, C07D501/24 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-316517, A (Grelan Phamaceutical Co., Ltd.), 15 November, 1994 (15. 11. 94) (Family: none)	1-11
A	JP, 6-56700, A (Pfizer Pharmaceuticals Inc.), 1 March, 1994 (01. 03. 94) (Family: none)	1-11
A	JP, 5-306227, A (Lion Corp.), 19 November, 1993 (19. 11. 93) (Family: none)	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 March, 1999 (01. 03. 99)		Date of mailing of the international search report 16 March, 1999 (16. 03. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00020

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] A61K47/38, C07D501/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] A61K47/38, C07D501/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-316517, A (グレラン製薬株式会社), 15.11月.1994(15.11.94) & (ファミリーなし)	1-11
A	J P, 6-56700, A (ファイザー製薬株式会社), 1.3月.1994(01.03.94) & (ファミリーなし)	1-11
A	J P, 5-306227, A (ライオン株式会社), 19.11月.1993 (19.11.93) & (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.04.99

国際調査報告の発送日

16.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二

印

4 P 7433

電話番号 03-3581-1101 内線 6617

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)